

生 名                      大 原                      敦

学 位 の 種 類              医 学 博 士

学 位 授 与 番 号              乙 第 814 号

学 位 授 与 の 日 付              昭 和 51 年 12 月 31 日

学 位 授 与 の 要 件              博士の学位論文提出者  
(学位規則第 5 条第 2 項該当)

学 位 論 文 題 目              慢性関節リウマチにおける金療法に関する研究  
第 1 編：金塩の代謝  
第 2 編：金塩の間脳一下垂体一副腎皮質系に及ぼす影響  
第 3 編：慢性関節リウマチにおけるリウマチ因子の病因的意義と金  
塩のリウマチ因子に及ぼす影響

論 文 審 査 委 員              教授 児 玉 俊 夫              教授 長 島 秀 夫              教授 木 村 郁 郎

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

金塩の生体内代謝と慢性関節リウマチに対する金塩の作用機序，並びに金療法中の IgG リウマチ因子の経時的変動とその意義について実験的，臨床的に研究した。

第 1 編では，慢性関節リウマチに奏効する金塩の代謝及び臓器内分布について一定の見解が示されていないため，著者は放射性金塩を家兎に筋注し，血，尿及び尿中濃度の経時的推移，蛋白結合性，臓器分布等を検索した。その結果，金塩は血清，血漿，全血の順に高濃度であり，血中では筋注 3 時間後で最大値を示し，尿中においても同様であったが，尿中では投与後 48 時間でプラトーに達した。血中では金塩は，大部分がアルブミンと結合しており，臓器内分布では腎皮質に最も多く，次に腎髄質，脾，リンパ節，肝の順であり，組織学的な検索から金塩は，腎において尿細管上皮細胞内に，肝ではクッパー細胞に，又，リンパ節ではリンパ濾胞周囲に認められた。

第 2 編では，金塩の薬理作用を検討する目的で，金塩の間脳一下垂体一副腎皮質系に及ぼす影響を実験的及び臨床的に観察した。その結果，金塩を CBA 系マウス及び家兎に投与した場合，血漿 comp B の一過性上昇が認められ，臨床的にも，慢性関節リウマチ患者に金塩を総量 140 mg 前後投与した時点で，尿中 17 KGS の一過性排泄増加がみられた。慢性関節リウマチ患者の内分泌機能を検索し，下垂体よりも更に上位の中樞側に異常の存在が示唆されたが，金療法後においては，ACTH-Z, Lysin-8-Vasopressin, Metopirone 及び Insulin の各負荷テストで，いずれも反応の増強がみられた。これらの成績から金塩には間脳一下垂体一副腎皮質系への刺激作用があり，ステロイドの分泌増加作用がみられたが，ス

テロイドの増加時点で慢性関節リウマチの活動性は抑制されておらず、増加量が薬効を示すほどの量ではないことから、この作用は直接の抗リウマチ作用を説明し得るとは考え難い。

第3編では、慢性関節リウマチ(RA)におけるリウマチ因子(RF)の陽性率を従来の検出法を用い調査するとともに、RFをTorrigianiの方法で、IgG, A, Mの各class別に測定することを試み、特に、IgG型RF(IgGRF)のRAにおける病因的意義について検討し、更に、金塩のRFに及ぼす影響を臨床的に観察した。従来の各検出法によるRA血清のRF陽性率は、72.7%ないし90.9%であったが、これら検出法を用いてはRFが検出されない所謂 seronegative RAの血清中におけるIgGRFの平均値は、seropositive RAのそれとほぼ同程度であり、一方、滑液中RAテスト陰性群でもIgGRFは高値であった。IgGRFは、RA患者の骨破壊の進行に従って血清、滑液中ともに有意に増加し、更に、滑液中のIgGRFは、リゾゾーム酵素の一つである $\beta$ -glucuronidase総活性値と有意な正の相関を示した。金療法の有効症例では、各classのRFは全て経過とともに減少傾向を示したが、金塩による消炎効果の結果、二次的に生じた現象であると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は慢性関節リウマチにおける金療法について実験的ならびに臨床的に研究したものであるが、金塩の代謝、金塩の間脳-下垂体-副腎皮質系に及ぼす影響、金塩のリウマチ因子に及ぼす影響について重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。